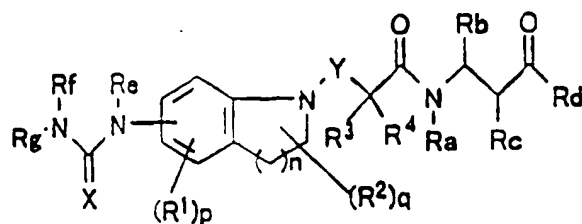




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 209/08, 401/12, 401/14, 403/12, 403/14, 405/12, 405/14, 409/12, A61K 31/40, 31/415, 31/44, 31/47, 31/495, 31/505, 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/33798</p> <p>(43) 国際公開日 1999年7月8日(08.07.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05849</p> <p>(22) 国際出願日 1998年12月24日(24.12.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/357311 1997年12月25日(25.12.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 赤松清二郎(AKAMATSU, Seiji)(JP/JP) 河南英次(KAWAMINAMI, Eiji)(JP/JP) 永嶋信也(NAGASHIMA, Shinya)(JP/JP) 川添聡一郎(KAWAZOE, Souichirou)(JP/JP) 大神哲郎(OGAMI, Tetsuro)(JP/JP) 鈴木健一(SUZUKI, Ken-ichi)(JP/JP) 松本祐三(MATSUMOTO, Yuzo)(JP/JP)</p>	<p>岡田 稔(OKADA, Minoru)(JP/JP) 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: NITROGENOUS HETEROCYCLIC DERIVATIVES

(54) 発明の名称 含窒素ヘテロ環誘導体



(I)

(57) Abstract

Nitrogenous heterocyclic derivatives represented by general formula (I), having an $\alpha_v \beta_3$ integrin inhibitory activity, and being useful for inhibiting neovascularization and preventing post-PTCA restenosis, or salts thereof, and a medicinal composition containing the same.

明 細 書

含窒素ヘテロ環誘導体

技術分野

本発明は、医薬、特に $\alpha\text{v}\beta 3$ インテグリン阻害作用を有する含窒素ヘテロ環誘導体に関する。

背景技術

インテグリンは α 鎖、 β 鎖のヘテロダイマーからなる膜糖蛋白質であり、多くの細胞に広く存在し、種々の生理現象に関わっている遺伝子スーパーファミリーで有ることが知られている。特に、細胞接着において細胞膜上の受容体として細胞外マトリックスの接着因子との結合に関与し、細胞外の情報を細胞内へ伝達している。さらに近年、細胞内の情報を細胞外に伝達することも示され、インテグリンが生理現象において重要な分子の一つであると考えられている。

インテグリンスーパーファミリーの一員である $\alpha\text{v}\beta 3$ インテグリン（以後 $\alpha\text{v}\beta 3$ と略す）は、内皮細胞、平滑筋細胞、破骨細胞、メラノーマ細胞等に発現し、細胞-細胞外マトリックス間の接着に関わっている。 $\alpha\text{v}\beta 3$ は、細胞上のビトロネクチン受容体として同定されたが、ビトロネクチンの他にフィブリノーゲン、フィブロネクチン等もリガンドとして結合することが示された。

$\alpha\text{v}\beta 3$ と細胞外マトリックスは、接着因子の Arg-Gly-Asp (RGD) 配列を介して結合することが知られている。RGD 配列はフィブロネクチンの細胞接着に必要な最小配列として同定された。その後、フィブリノーゲン、フォンヴィルブランド因子、ビトロネクチンその他の接着因子にも RGD 配列が存在し、その配列を介して細胞に結合する。また、RGD 配列を認識するインテグリンも $\alpha\text{v}\beta 3$ 以外に $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 11\beta 3$ 、 $\alpha\text{v}\beta 5$ 、 $\alpha\text{v}\beta 1$ 等の存在が知られている。

血管内皮細胞が細胞外マトリックス上を移動することが血管新生のメカニズムの一つであり、その際インテグリンと細胞外マトリックスの結合が重要

経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の慢性期において 30-50%の頻度で再狭窄が
起こり、傷害部位での血管平滑筋細胞の遊走、増殖が再狭窄の成因の一つで
あると考えられている。 $\alpha\beta3$ は動脈硬化巣の内膜に高発現しており
（Hoshiga et al., Circ. Res. 77, 1129-1135, 1995）、 $\alpha\beta3$ の阻害は平滑
筋細胞の遊走を阻害する（Bilato et al., J. Clin. Invest. 100, 693-704,
1997）。また、バルーンカテーテルによる血管障害モデルにおいて、 $\alpha\beta3$ を
阻害する RGD 含有ペプチドが内膜肥厚を抑制した（Choi et. al, J. Vasc.
Surg. 19, 125-134, 1994）。よって、 $\alpha\beta3$ 阻害剤は平滑筋細胞の遊走を阻
害し、血管の内膜肥厚、PTCA 後の再狭窄の予防剤として期待されている。

また、 $\alpha\beta3$ は細菌やウイルスが細胞に侵入する際のレセプターとしても作
用する（Current Biology, Vol.3(9), 596-599, 1993）ことから、 $\alpha\beta3$ 阻害
剤は抗ウイルス剤として有用である可能性がある。

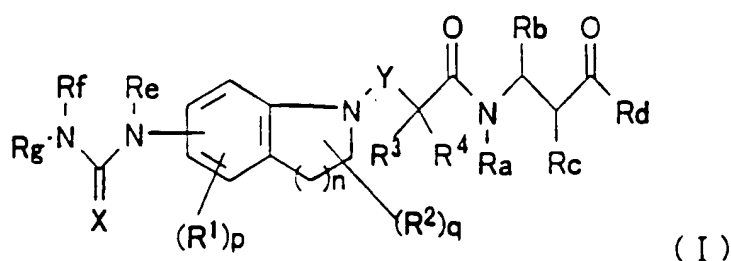
$\alpha\beta3$ インテグリン阻害作用を有する化合物としては、例えば、WO 97 /
0 8 1 4 5 公報に示される安息香酸誘導体が知られている。

現在もなお、優れた $\alpha\beta3$ インテグリン阻害剤の創製が切望されている。

発明の開示

本発明者等は、 $\alpha\beta3$ インテグリンに拮抗する化合物につき、鋭意検討した
結果、インドリン等の含窒素ヘテロ環を基本骨格とする点に特徴を有する新
規な含窒素ヘテロ環誘導体が、良好な $\alpha\beta3$ インテグリン阻害作用を有し、
 $\alpha\beta3$ インテグリンの関与する疾患の予防若しくは治療剤として有用であるこ
とを見出し、本発明を完成したものである。

即ち、本発明は、下記一般式（I）で示される含窒素ヘテロ環誘導体又は
その塩に関する。



となって $-(C_{2-6}アルキレン)-$ 、

Y: $-CO-$ 又は $-SO_2-$ 、

p, q: 同一又は異なって、0又は1~4の整数、

R^1, R^2 : 同一又は異なって、 $-$ 低級アルキル、 $-$ 低級アルケニル、 $-$ 低級アルキニル、 $-$ ハロゲン、 $-$ ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-S-$ 低級アルキル、 $-COOH$ 、 $-COO-$ 低級アルキル、 $-CO-$ 低級アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ 低級アルキル及び $-N$ (低級アルキル) $_2$ よりなる群より選択される置換基、

R^3, R^4 : 同一又は異なって、 $-H$ 、 $-$ 低級アルキル、 $-$ ハロゲン又は $-$ ハロゲンで置換された低級アルキル、及び

n: 1, 2又は3。以下同様。)

上記一般式(I)において、好ましい化合物は、

(1) R^b が、 $-H$; 低級アルキル; 低級アルケニル; $-$ 低級アルキニル; $-$ シクロアルキル; $-$ 低級アルキル、 $-$ ハロゲン、 $-$ ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-$ アリール、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-SH$ 、 $-S-$ 低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 、 $-COO-$ 低級アルキル及び $-COOH$ から選択される1以上の置換基を有していてもよいアリール; 又は、低級アルキル及びハロゲンから選択される1以上の置換基を有していてもよい、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至2個含有するヘテロアリールであり、

R^c が、 $-H$ 又は又は $-NH-SO_2-$ アリールであり、

R^g が、 $-H$ 、 $-$ 低級アルキル、 $-$ 低級アルケニル、 $-$ 低級アルキニル、 $-$ シクロアルキル、 $-$ 低級アルキレン $-$ シクロアルキル、 $-$ アリール、 $-$ 低級アルキレン $-$ アリール、 $-O$ 、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至2個含有する単環ヘテロアリール、 $-$ 低級アルキレン $-O$ 、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至2個含有する単環ヘテロアリール、 $-COO-$ 低級アルキル又は $-NH-$ アリールであり、

エチレンジイルが好ましい。

「アリール」としては、芳香族炭化水素環基を意味し、炭素数6乃至14個のアリールが好ましく、フェニル、ナフチル及びフルオレニルが特に好ましい。「ヘテロアリール」としては、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1乃至4個（好ましくは1乃至2個）含有する5乃至6員の単環若しくはベンゼン環と縮合したヘテロアリールを意味する。ここに、単環ヘテロアリールとしては、好ましくは、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルであり、ベンゼン環と縮合したヘテロアリールとしては、好ましくは、インドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルである。

「ハロゲン」としては、F、Cl、Br及びIが挙げられる。「ハロゲンで置換された低級アルキル」としては、 $-CF_3$ が好ましい。

「置換基を有していてもよい低級アルキル」、「置換基を有していてもよい低級アルケニル」及び「置換基を有していてもよい低級アルキニル」における置換基としては、特に制限は無いが、好ましくは下記A群から選択される1～4個の置換基である。

A群： $-$ ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-SH$ 、 $-S-$ 低級アルキル、 $-COOH$ 、 $-COO-$ 低級アルキル、 $-CO-$ 低級アルキル、 $-CO-$ 後記B群の置換基を有していてもよいアリール、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ 低級アルキル、 $-N$ （低級アルキル） $_2$ 、 $-$ 後記B群の置換基を有していてもよいアリール、 $-$ シクロアルキル及び $-$ 後記B群の置換基を有していてもよいヘテロアリール。

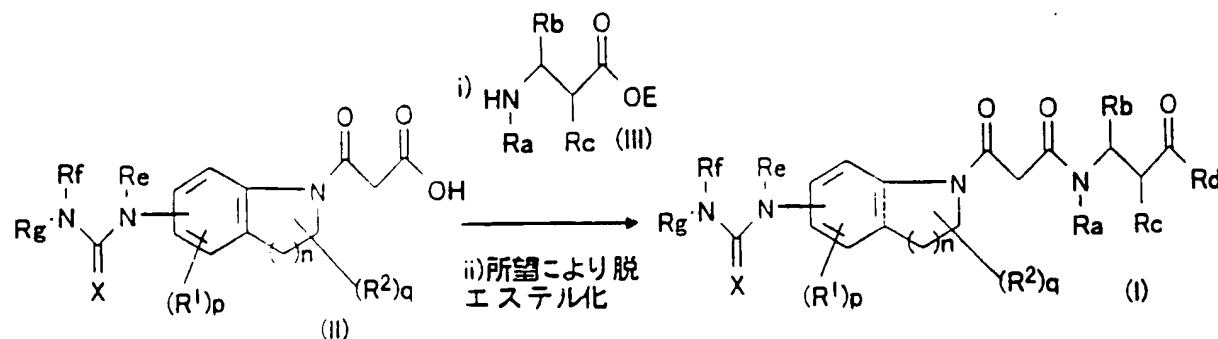
「置換基を有していてもよいアリール」及び「置換基を有していてもよいヘテロアリール」における置換基としては、特に制限は無いが、好ましくは下記B群から選択される1～4個の置換基である。

B群： $-$ 低級アルキル、 $-$ 低級アルケニル、 $-$ 低級アルキニル、 $-$ シクロアルキル、 $-$ ハロゲン、 $-$ ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-$ アリール、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-SH$ 、 $-S-$ 低級アルキ

の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

以下本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

第一製法



(式中、Eは低級アルキルを意味する。以下同様。)

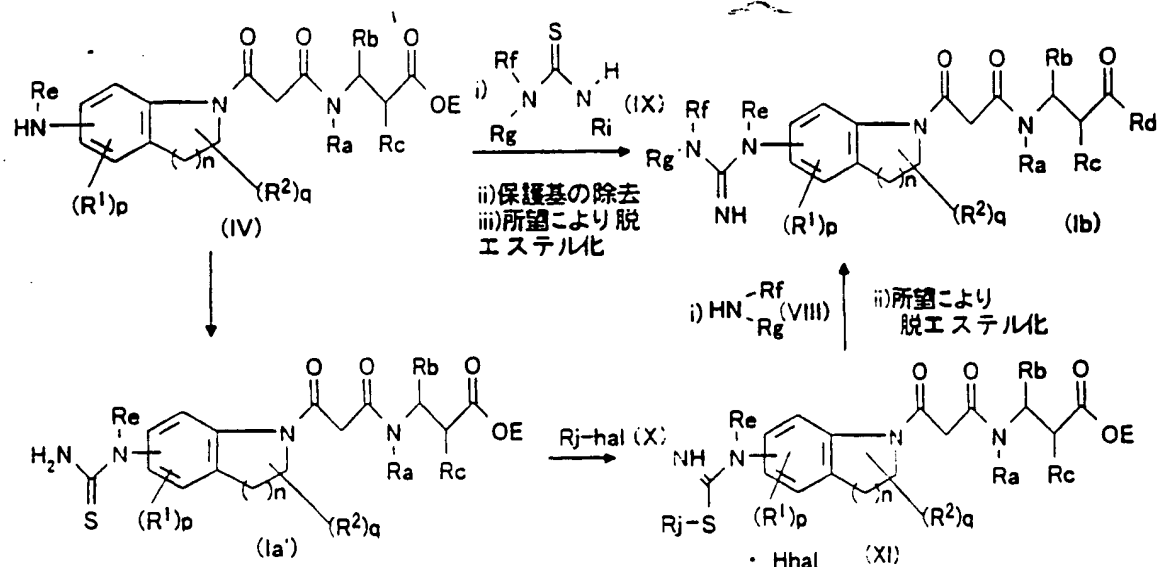
本発明化合物 (I) は、一般式 (II) で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体とアミノ誘導体 (III) とを反応させ、更に所望により脱エステル化反応に付すことにより製造することができる。

ここに、カルボン酸の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物 (酸クロリド、酸ブロミド等)、酸無水物 (クロロギ酸エチル、クロロギ酸ベンジル、クロロギ酸フェニル、イソ吉草酸等との混合酸無水物)、活性エステル (p-ニトロフェニルエステル、スクシンイミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、ベンゾトリアゾリルエステル等)、低級アルキルエステル、アラルキルエステル、酸アジド等が挙げられる。このようなカルボン酸の反応性誘導体は、通常行われる一般的方法に従って、対応するカルボン酸から容易に得ることができる。

アミド化反応は常法により行うことができる。酸ハロゲン化物又は酸無水物と反応させる場合には、塩基 (水酸化ナトリウム等の無機塩基、又は、トリエチルアミン (TEA)、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基) の存在下行う事が好ましい。カルボン酸のまま反応させる場合には、縮合剤 (ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (W

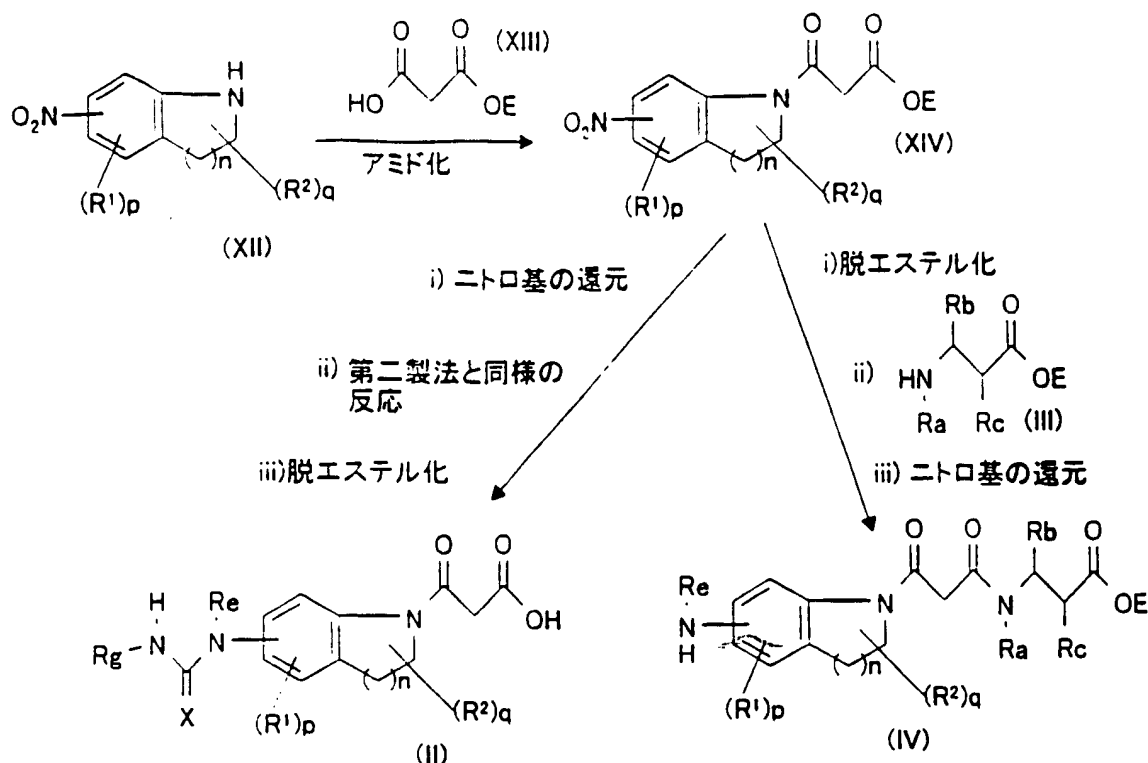
1) を経由して種々のアミンもしくはヒドラジンと反応させ、更に所望により常法に従って脱エステル化反応に付すことにより製造することができる。反応は通常、溶媒の存在下で好適に行われる。使用される溶媒としては、反応に影響を与えなければ特に限定はなく、例えば前記ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、又はヘキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。これらの溶媒は混合して用いてもよい。また必要に応じて、前記第一製法と同様の塩基を添加してもよい。反応は冷却下ないし加温下で行われる。反応時間は反応試薬、反応温度、溶媒等によって異なるが、通常数分ないし数十時間である。

第三製法

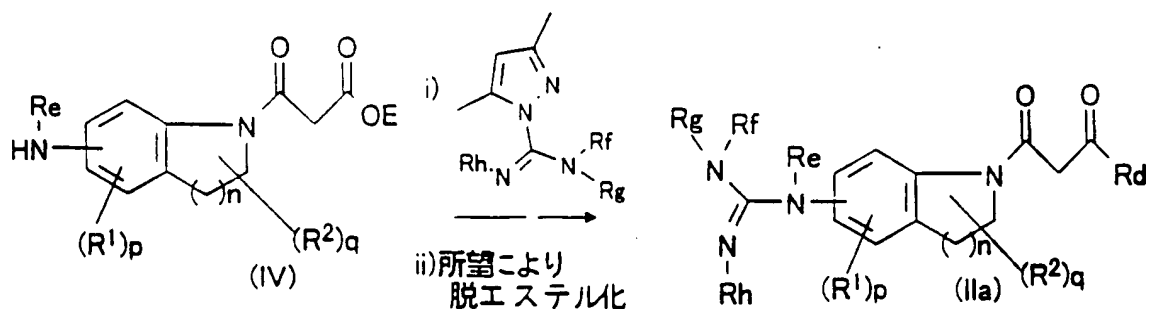


(式中、 R_i は $-CO-O-$ 低級アルキルを、 hal はハロゲンを、 R_j は低級アルキル基をそれぞれ示す。以下同様。)

本発明化合物 (Ib) は、アミノ化合物 (IV) およびチオウレア化合物 (IX) を用いて、例えば Yaw Fui Yong 等著、J. Org. Chem., 1997, 62, 1540. の方法に準じて合成するか、あるいは、前記第二製法により得られるチオウレア化合物 (Ia') を経て常法により S-アルキル体 (XI) に変換した後、種々のアミン類 (VIII) を用いて公知の求核置換反応を行い、更に常法による保護基の除去並びに所望により脱エステル化反応に付すことにより製造することができる。



また、XがNRhである原料化合物(IIa)は以下の反応経路図に示される、
B. Drake 等著、Synthesis, 1994, (6), 579.に記載の方法に準じて製造することが出来る。



上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマト

ことにより発色させ、115 nm の吸光度をマイクロプレートリーダーにて測定した。

本発明化合物は $\alpha\beta 3$ インテグリンへのビトロネクチンの結合を良好に阻害し、実施例 1 b、2 b、3、8、12、13、14、20、21、45、46 及び 47 の化合物の IC_{50} 値はいずれも 10 nM 以下であった。

(2) 血管新生阻害試験

本発明化合物の血管新生阻害作用は、文献 (Sato et al. FEBS-Lett., 322 (2), 155-158, 1993) 記載の方法を用いて確認される。

(3) PTCA後の再狭窄予防試験

本発明化合物の有用性は、文献 (Janiak et al., Hypertention, 20, 737-745, 1992) 記載のラット頸動脈一次傷害モデルを用いて (但し、測定は摘出した頸動脈の組織切片をエラスチカ・ワンギーソンにて染色し、中膜、内膜面積を画像解析にて測定する方法により)、確認される。

本発明化合物 (I) 又はその塩と製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物は、一般式 (I) で示された化合物又はその塩の 1 種又は 2 種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸

重当たり約0.0001から10mg/kgが適当で、1日1回乃至複数に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物の製造法を参考例として説明する。

参考例1

6-ニトロインドリンを1,2-ジクロロエタンに溶解し、氷冷下にてTEA及びエチルマロニルクロライドを加え、室温にて反応させた。生成物を精製し、3-(6-ニトロインドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルを黄色固体として得た。

参考例2

a) 3-(6-ニトロインドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルをエタノール-THFに溶解し、10%パラジウム炭素粉末を加え、常圧水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧濃縮し、3-(6-アミノインドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルの黄色固体を得た。

b) これをクロロホルムに溶解し、イソシアン酸ベンジルを加え、室温にて12時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に2-プロパノール及びジエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を濾取し、3-[6-(3-ベンジルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロピオン酸エチルを無色固体として得た。

参考例3

3-[6-(3-ベンジルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロピオン酸エチルをメタノール-THFに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温にて2時間攪拌した。常法により生成物を精製し、3-[6-(3-ベンジルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロピオン酸を無色固体として得た。

参考例4

参考例 9

参考例 7 で得られた化合物を含む THF 溶液中に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液及び同量の精製水を加え約 2 時間室温攪拌した。溶媒を減圧下濃縮して氷冷下 0.5N 塩酸にて酸性溶液 (pH≒4) とした後、酢酸エチルで抽出し、常法により精製して、3-(6-[N,N'-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)グアニジノ]インドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸を得た。

参考例 10

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-(3,5-ジメチルピラゾイル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾールと 3-(6-アミノインドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルをアセトニトリル中で反応させ、常法により生成物を精製し、3-(6-([1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル]アミノ)インドリン-1-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルを得た。

参考例 11

参考例 10 で得られた化合物を参考例 3、続いて参考例 5 と同様に処理して、(±)-3-[3-(6-([1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル]アミノ)インドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチルを得た。

参考例 12

参考例 5 と同様にして(±)-3-[3-(6-ニトロインドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチルを得た。

参考例 13

参考例 6 と同様にして(±)-3-[3-(6-アミノインドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチルを得た。

参考例 14

参考例 13 で得られた化合物を THF に溶解し、氷冷下にてベンゾイルイソチオシアナートを加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した沈殿物を濾取し、(±)-3-[3-[6-(3-ベンゾイルチオウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチルを得た。

加え十分に攪拌後、減圧下濃縮した。生じた残渣にトリフルオロ酢酸 15ml を加え、室温で 2 時間攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (ODS-A 120-230/70) で精製した。水-メタノール (9:1) 溶出画分より得られた油状物に、水、メタノール、エタノールを適量加え、析出した結晶をろ取し、(±)-3-[3-(6-グアニジノインドリン-1-イル)-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸 120mg を得た。

実施例 2

a) 3-[6-(3-ベンジルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロピオン酸 1.30g を DMF 20ml に溶解し、氷冷下、CDI 0.72g を加えた。1 時間の攪拌の後、(±)-3-アミノ-3-(3-ピリジル)-プロピオン酸エチル 二塩酸塩 1.18g と TEA 1.53ml を 10ml の DMF に溶解したものを反応系に滴下し、室温で 4 時間反応させた。反応混合物に水 100ml を加え、よく攪拌した後に析出物を濾取、水洗した。得られた粗生成物を DMF に溶解し、ジエチルエーテルを加えることで再度析出させ、(±)-3-[3-[6-(3-ベンジルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチルを 1.39g 得た。

b) 前記 a) で得られた化合物 0.95g をエタノール 19ml 中で攪拌、懸濁し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を 5.37ml 加え、60℃で 1 時間攪拌した。減圧濃縮によりエタノールを留去してから 1 N 塩酸 5.37ml を滴下し、十分に攪拌した後に析出物を濾取、水洗することで(±)-3-[3-[6-(3-ベンジルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸を 0.96g 得た。

実施例 3

参考例 6 で得られた化合物 0.58g をアセトニトリル 20ml に溶解し、イソシアン酸ベンジル 530mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム-メタノール (20:1) 溶出部より(±)-3-[3-[6-(3-ベンジルウレイド)-3,3-ジメチル-インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ]-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチル 720mg を得た。これを実施例 2 b) と同様に処理して(±)-3-[3-[6-

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(±)-3-{3-オキソ-3-[6-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ)-インドリン-1-イル]-プロパノイルアミノ}-3-(3-ピリジル)プロピオン酸 24mg を黄色固体として得た。

実施例 7

参考例 1 3 で得られた化合物 222mg を塩化メチレン 6ml に溶解し、TEA 234 μ l、1-ベンゾイル-3-シクロプロピルメチルチオウレア 197mg 及びヨウ化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム 215mg を加え、室温にて 23 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、(±)-3-{3-[6-(N'-ベンゾイル-N''-シクロプロピルメチルグアニジノ)インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ}-3-(3-ピリジル)プロピオン酸エチル 197mg を橙色オイルとして得た。これを実施例 2 b) と同様に処理して(±)-3-{3-[6-(N'-ベンゾイル-N''-シクロプロピルメチルグアニジノ)インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ}-3-(3-ピリジル)プロピオン酸を得た。

実施例 8

参考例 1 3 で得られた化合物 233mg を 1,2-ジクロロエタン 7.0ml に溶解し、TEA 77mg 及びクロロ蟻酸フェニル 101mg を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に(アミノメチル)シクロプロパン塩酸塩 70mg 及びTEA 71mg を加え、60℃にて 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、214mg の黄色固体を得た。これを実施例 2 b) と同様に処理して(±)-3-{3-[6-(3-シクロプロピルメチルウレイド)インドリン-1-イル]-3-オキソプロパノイルアミノ}-3-(3-ピリジル)プロピオン酸を得た。

実施例 9

参考例 1 3 で得られた化合物 304mg を酢酸 1.5ml 及び蒸留水 3.0ml に溶解し、シアン酸ナトリウム 100mg を加え、60℃にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、280mg の淡褐色固体を得た。これを実施例 2 b) と同様に処理して(±)-3-{3-[6-(3-ア

3-オキソプロパノイルアミノ)-3-(キノリン-3-イル)プロピオン酸エチルを含む粗生成物 0.68g を得た。これを塩化メチレン 18ml 中に溶かし、トリフルオロ酢酸 6ml を添加後約 1 時間室温撹拌した。溶媒留去により生じた結晶を THF 20ml および精製水 5ml 中に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 5ml を添加後、約 1 時間室温撹拌した。反応溶液の約半分量を減圧下にて留去し 1 N 塩酸水溶液にて弱酸性溶液 (pH=4) とした後、溶媒留去して生じた残渣を逆層カラムクロマトグラフィにて精製し、水-メタノール (3:2) 溶出部より (±)-3-(3-{6-[(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]インドリン-1-イル}-3-オキソプロパノイルアミノ)-3-(キノリン-3-イル)プロピオン酸 160mg を得た。

表 3～4 に示す実施例 13～19 及び表 5～7 に示す実施例 20～40 の化合物は実施例 2 と同様にして、表 8 に示す実施例 41～44 の化合物は実施例 1 と同様にして、表 9 に示す実施例 45 は実施例 6 と、実施例 46 は実施例 8 と、及び実施例 47 は実施例 12 と同様にして、それぞれ適当な原料化合物より製造した。

参考例 1～15 及び 17 の化合物の物理化学的性状を表 1 に、参考例 18～27 の化合物の構造と物理化学的性状を表 2 に、及び実施例化合物の構造並びに物理化学的性状を表 3～9 に示す。また、表 10 及び 11 には本発明に含まれる他の化合物を具体的に示した。これらの化合物は前記実施例若しくは製造法に記載の方法と同様にして、又はそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。

表中の記号は以下の意味を有する。

Ex.: 実施例番号、Ref.: 参考例番号、Sal.: 塩、Com.: 化合物番号、DAT.: 物理化学的性状、F.: FAB-MS(M+H)⁺、FN.: FAB-MS(M-H)⁻、N.: 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準) δ : 、N-2.: 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準) δ : 、Boc.: tert-ブトキシカルボニル、Ph.: フェニル、Bn.: ベンジル、及び 3-Bn-UR.: 3-ベンジルウレイド。

表 2

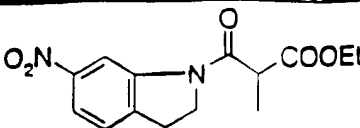
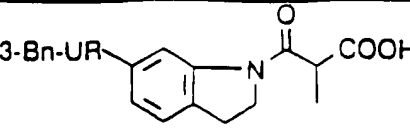
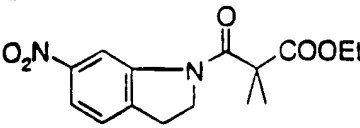
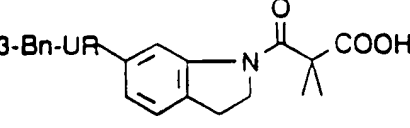
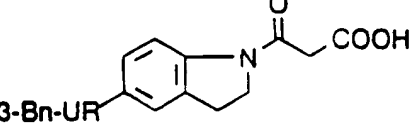
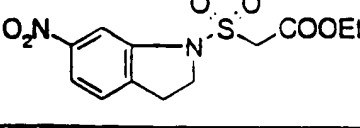
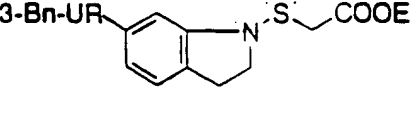
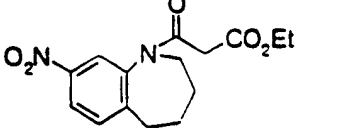
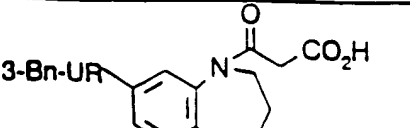
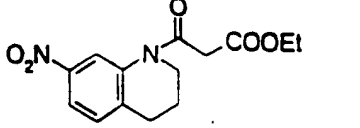
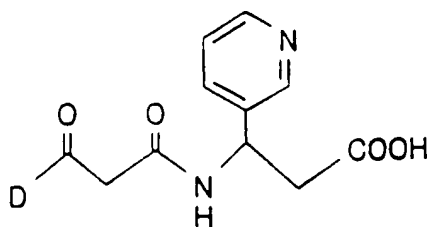
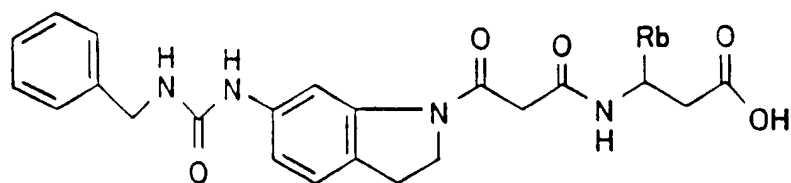
Rf.	Str	DAT
18		N: 1.18(3H,t,J=6.9), 1.35(3H,d,J=6.8), 3.29(2H,m), 3.97(1H,q,J=6.8), 4.10-4.17(2H,m), 4.19-4.26(2H,m), 4.33-4.39(1H,m), 7.52(1H,d,J=8.3), 7.96(1H,dd,J=2.5,8.3), 8.23(1H,d,J=2.5)
19		N: 1.28(3H,t,J=7.3), 3.06(2H,t,J=8.3), 3.79(1H,q,J=7.3), 3.82-4.12(1H,m), 4.14-4.22(1H,m), 4.28(2H,d,J=5.9), 6.49(1H,t,J=5.9), 7.07(1H,d,J=7.8), 7.22-7.35(6H,m), 8.09(1H,d,J=1.9), 8.55(1H,s), 12.7(1H,br).
20		N: 1.19(3H,t,J=7.4), 1.45(6H,s), 3.26(2H,t,J=8.3), 3.97(2H,t,J=8.3), 4.20(2H,q,J=7.4), 7.53(1H,d,J=8.3), 7.97(1H,dd,J=2.0,8.3), 8.87(1H,d,J=2.0)
21		N: 1.39(6H,s), 3.01(2H,t,J=8.3), 3.91(2H,t,J=8.3), 4.29(2H,d,J=5.9), 6.48(1H,t,J=5.9), 7.07(1H,d,J=7.8), 7.20-7.35(6H,m), 8.13(1H,d,J=1.9), 8.54(1H,s), 13.0(1H,br).
22		N: 1.31(3H,t,J=7.2), 3.31(2H,t,J=8.4), 3.60(2H,s), 4.24(2H,t,J=8.4), 4.26(2H,q,J=7.2), 8.05(1H,s), 8.12(1H,d,J=8.7), 8.31(1H,d,J=8.7).
23		N-2: 1.25(3H,t,J=7.4), 3.30(2H,t,J=8.3), 4.12-4.16(4H,m), 4.26(2H,t,J=8.8), 7.34(1H,d,J=8.3), 7.93(1H,dd,J=2.0,8.3), 8.15(1H,d,J=2.0)
24		N: 3.01(2H,t,J=8.3), 4.01(2H,t,J=8.3), 4.17(2H,s), 4.29(2H,d,J=5.9), 6.51(1H,t,J=5.9), 7.09(1H,d,J=7.8), 7.17-7.35(7H,m), 8.67(1H,s), 13.36(0.7H,brs)
25		N-2: 1.22(3H,t,J=7.5), 1.31-1.47(1H,m), 1.78-1.90(1H,m), 1.95-2.13(2H,m), 2.67(1H,ddd,J=2.0,11.7,13.8), 2.80-3.05(2H,m), 3.25(2H,s), 4.11(2H,q,J=7.0), 4.77(1H,m), 7.45(1H,d,J=8.1), 8.10(1H,d,J=2.1), 8.13(1H,dd,J=2.1,8.1)
26		N: 1.24(1H,br.s), 1.72(2H,br.s), 1.87(1H,m), 2.53-2.78(3H,m), 3.11(2H,s), 4.29(2H,br.s), 4.47(1H,d,J=13.2), 6.67(1H,t,J=6.0), 7.14(1H,d,J=8.4), 7.22-7.34(7H,m), 8.62(1H,s), 12.44(1H,s)
27		N-2: 1.28(3H,t,J=7.2), 2.06(2H,qn,J=6.6), 2.88(2H,t,J=6.6), 3.65(2H,s), 3.83(2H,t,J=6.6), 4.21(2H,q,J=7.2), 7.27(1H,s), 7.32(1H,d,J=8.1), 7.98(1H,d,J=8.1)

表 4



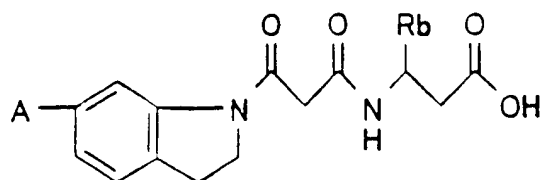
Ex.	D	DAT	Ex.	D	DAT
4		FN: 426	15		F : 468
5		F : 501	16		F : 502
7		F : 465	17		FN: 528
9		F : 412	18		F : 488
10		F : 611	19		F : 516

表 6



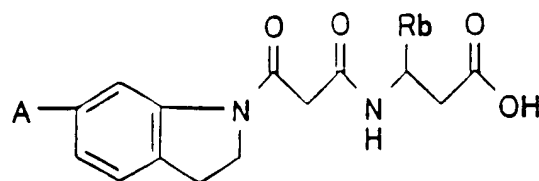
Ex.	Rb	DAT	Ex.	Rb	DAT	Ex.	Rb	DAT
22		FN: 499	27		FN: 587	32		F : 545
23	H 	F : 425	28	Me 	FN: 437	33		F : 545
24		F : 449	29		FN: 585	34		FN: 517
25		FN: 533	30		F : 551	35		F : 546
26		FN: 489	31		FN: 513	36		FN: 535

表 9



Ex.	A	Rb	DAT
12			F: 487 N: 2.56-2.78(2H,m), 2.95-3.18(2H,m), 3.45-3.88(6H,m), 4.00-4.23(2H,m), 5.32-5.52(1H,m), 6.75-6.87(1H,m), 6.90-7.32(2H,m), 7.42-7.75(2H,m), 7.85-8.03(2H,m), 8.12-8.29(1H,m), 8.86-9.04(2H,m).
45			F: 479 N(400MHz): 0.97(3H,s), 1.00(3H,s), 2.44-2.67(2H,m), 2.92-3.07(6H,m), 3.37-3.57(2H,m), 3.82-3.90(1H,m), 4.09-4.16(1H,m), 5.15-5.24(1H,m), 6.76-6.82(1H,m), 6.96(0.5H,J=8.4Hz), 7.21-7.34(2H,m), 7.66-7.72(1H,m), 7.88(0.5H,s), 8.40-8.56(2H,m), 8.82-8.87(1H,m)
46			F: 503 N(300MHz): 2.79(2H,d,J=6.9Hz), 2.96-3.06(2H,m), 3.44(2H,s), 3.96-4.13(2H,m), 4.31(2H,d,J=5.7Hz), 5.19-5.27(1H,m), 6.54(1H,t,J=6.0Hz), 7.05(1H,d,J=8.1Hz), 7.25-7.41(3H,m), 7.68-7.80(2H,m), 8.00(1H,s), 8.42-8.76(6H,m)
47			F: 472 N: 2.95-3.10(2H,m), 3.40-3.51(3H,m), 3.58(2H,brs), 3.65(2H,brs), 3.77-3.87(1H,m), 4.02-4.23(2H,m), 5.10-5.28(1H,m), 6.77-6.88(1H,m), 6.94-7.08(3H,m), 7.12-7.50(2H,m), 8.72-8.94(1H,m)

表 11



Com	A	Rb	Com	A	Rb	Com	A	Rb
12			23			34		
13			24			35		
14			25			36		
15			26			37		
16			27			38		
17			28			39		
18			29			40		
19			30			41		
20			31			42		
21			32			43		
22			33			44		

いてもよいアリール、 $-\text{COO}-$ 低級アルキレン置換基を有していてもよいヘテロアリール、 $-\text{NH}-$ 低級アルキル、 $-\text{NH}-$ シクロアルキル、 $-\text{NH}-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-\text{NH}-$ 置換基を有していてもよいヘテロアリール、 $-\text{NH}-$ 低級アルキレンシクロアルキル、 $-\text{NH}-$ 低級アルキレン置換基を有していてもよいアリール、又は $-\text{NH}-$ 低級アルキレン置換基を有していてもよいヘテロアリール、

$X: = \text{O}, = \text{S}$ 又は $= \text{NR}_h$ 、

$R_h: -\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{COO}-$ 低級アルキル、又は R_g と一体となって $-(\text{C}_{2-6}\text{アルキレン})-$ 、

$Y: -\text{CO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ 、

p, q : 同一又は異なって、0 又は 1~4 の整数、

R^1, R^2 : 同一又は異なって、 $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{低級アルケニル}$ 、 $-\text{低級アルキニル}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{ハロゲンで置換された低級アルキル}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{S}-$ 低級アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-$ 低級アルキル、 $-\text{CO}-$ 低級アルキル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ 低級アルキル及び $-\text{N}(\text{低級アルキル})_2$ よりなる群より選択される置換基、

R^3, R^4 : 同一又は異なって、 $-\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 又は $-\text{ハロゲンで置換された低級アルキル}$ 、及び

n : 1、2 又は 3。))

2. R_b が、 $-\text{H}$; 低級アルキル ; 低級アルケニル ; $-\text{低級アルキニル}$; シクロアルキル ; $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{ハロゲンで置換された低級アルキル}$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ 低級アルキレン $-\text{O}-$ 、 $-\text{COO}-$ 低級アルキル及び $-\text{COOH}$ から選択される 1 以上の置換基を有していてもよいアリール ; 又は、低級アルキル及びハロゲンから選択される 1 以上の置換基を有していてもよい、 O 、 S 及び N から選択されるヘテロ原子を 1 乃至 2 個含有するヘテロアリールであり、

R_c が、 $-\text{H}$ 又は $-\text{NH}-$ 又は $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ アリールであり、

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/05849

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C 07 D 209/08, 401/12, 14, 403/12, 14, 405/12, 14, 409/12, A61K31/40, 415, 44, 47, 495, 505, 55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C 07 D 209/08, 401/12, 14, 403/12, 14, 405/12, 14, 409/12, A61K31/40, 415, 44, 47, 495, 505, 55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 6-509074, A (スミスクライン・ビーチャム・コーポレーション), 13, 10月, 1994 (13, 10, 94), 請求の範囲&WO, 93/00095, A2&AU, 9222711, A&ZA, 9204760, A&PT, 100631, A&TW, 218018, A&EP, 593603, A1&NZ, 243326, A&US, 5693636, A	1-8

☒ C欄の終きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 01.03.99

国際調査報告の発送日 09.03.99

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8585

特許庁寄査官 (権限のある職員)
富永 保

印

4 C 9159

C (続き) 関連すると認められる文獻		
引用文獻の カテゴリー *	引用文獻名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-301857, A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング), 19. 11月. 199 6 (19. 11. 96), 請求の範囲 & EP, 741133, A2 & ZA, 9603535, A & DE, 19516483, A & CZ, 9601295, A & AU, 9651969, A & SK, 9600573, A & NO, 9601813, A & CA, 2175767, A & CN, 1138037, A & BR, 9602150, A & HU, 9601176, A	1-8
A	JP, 7-188165, A (イーライ・リリー・アンド・カンパ ニー), 25. 7月. 1995 (25. 07. 95), 請求の範囲 & EP, 655439, A & CA, 2134192, A	1-8